

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①① N° de publication :

2.081.454

(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

②① N° d'enregistrement national :

71.02287

(A utiliser pour les paiements d'annuités.  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①③  
DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②② Date de dépôt..... 25 janvier 1971, à 14 h 13 mn.

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. - «Listes» n. 48 du 3-12-1971.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00.

⑦① Déposant : Société dite : CIBA-GEIGY AG. Société par actions, résidant en Suisse.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

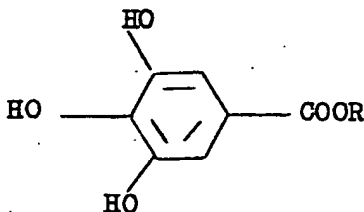
⑤④ Médicament à base de L-DOPA (dihydroxyphényl-alanine).

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le  
26 janvier 1970, n. 5.940 aux noms de William Davis Cash, Barbara Petrack et  
Murray Weiner.*

La présente invention a pour objet un médicament utilisable dans le traitement de troubles moteurs involontaires (troubles du mouvement) comme le parkinsonisme, la chorée, l'hypercinèse, le torticollis spasmodique etc..., médicament dans lequel l'action anti-parkinsonienne de la dihydroxyphénylalanine ou L-DOPA est potentialisée par une autre substance.

Plus particulièrement, cette invention comprend un médicament qui contient de la 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine (L-DOPA) associée avec un composé de formule



(dans laquelle le symbole R représente l'hydrogène ou un radical alkylique pouvant avoir de 1 à 9 atomes de carbone), ou encore, dans le cas où R est l'hydrogène, avec un sel non-toxique, utilisable en thérapeutique, d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une amine, de cet acide, c'est-à-dire un sel de l'acide gallique.

Le radical alkylique du composé ci-dessus peut avoir une chaîne droite ou ramifiée et pourra être par exemple le radical méthylique, éthylique, propylique, isopropylique, butylique, pentylique, octylique, nonylique etc...

C'est un fait bien établi que la quantité de 3,4-dihydroxy-phénéthylamine (ou dopamine) dans le corps strié de l'encéphale est notablement réduite chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson. On a essayé d'accroître cette quantité en administrant la substance mais la dopamine ne pénètre pas dans le cerveau et une administration directe s'est avérée sans effet. D'autres essais ont montré que le précurseur de la dopamine, c'est-à-dire la L-DOPA, pénètre dans l'encéphale où elle est transformée en dopamine par la décarboxylase et la L-DOPA s'est ainsi révélée efficace pour le traitement de la maladie. Néanmoins, l'emploi de L-DOPA reste limité par les très fortes doses qui sont nécessaires pour que cette substance ait une action quelconque. Ces doses peuvent s'élever jusqu'à 8 g par jour et peuvent

déterminer des effets secondaires, tels que nausées, anorexie et hypotension de posture. Au sixième mois du traitement, plus des trois quarts des malades présentent un certain type de mouvements choréiques et cette hypercinèse iatrogénique 5 apparaît comme étant le principal effet secondaire limitant la dose qui peut être administrée.

La présente invention est fondée sur le fait que l'acide gallique, ses sels et ses esters, augmentent la concentration et prolongent la durée de la dopamine dans 10 l'encéphale après une administration de L-DOPA, en inhibant son métabolisme par l'intermédiaire de la catéchol-O-méthyl transférase.

Ainsi l'acide gallique, ses sels et ses esters accroissent efficacement l'activité pharmacologique de la 15 L-DOPA et permettent de réduire la quantité de cette substance qui est nécessaire pour traiter la maladie de Parkinson, sans que l'effet thérapeutique en soit diminué. Un médicament comprenant une association de L-DOPA avec de l'acide gallique ou bien avec un sel ou un ester de cet 20 acide est donc d'un grand intérêt du fait qu'il accroît le taux cérébral de dopamine chez les homéothermes, en particulier chez les mammifères et un tel médicament peut être très avantageusement utilisé pour traiter la maladie de Parkinson. Ce type de médicament réduit par exemple 25 l'acinèse, la raideur musculaire et les tremblements, diminuant ainsi ou supprimant des symptômes tels que la difficulté à amorcer des mouvements, l'aspect de masque de la face et la démarche propulsive (démarche spasmodique).

Les médicaments selon cette invention montrent 30 la propriété d'augmenter la teneur en dopamine du cerveau des homéothermes lorsqu'ils sont administrés par la voie orale ou par la voie parentérale et ils sont donc intéressants pour traiter la maladie de Parkinson et ses symptômes manifestes comme l'acinèse, les tremblements, la rigidité etc...

35 La propriété thérapeutique de ces médicaments peut être facilement observée au laboratoire sur des cobayes. On utilise de la résérpine pour épuiser les catécholamines cérébrales, la durée et la dose appropriées de résérpine étant déterminées avant le test de manière à assurer que le taux 40 de dopamine est épuisé chez les animaux mais que la dopamine

nouvellement synthétisée n'est pas détruite. Dans cet essai, une injection intrapéritonéale d'une composition contenant 10 mg/kg de L-DOPA et 200 mg/kg de gallate de butyle rétablit en deux heures la teneur en dopamine à la valeur témoin.

- 5 L'action de l'acide gallique, de ses sels et de ses esters, associés avec une thérapeutique à base de L-DOPA, peut être observée sur des modèles de laboratoire ainsi que chez l'homme. Par exemple, sur un singe ayant des lésions mésencéphalliques, des doses de L-DOPA atteignant 25 mg/kg ne modifient pas
- 10 le tremblement, tandis que pour une dose deux fois plus faible, soit 12,5 mg/kg, mais administrée avec 10 ou 15 mg/kg de gallate de butyle, le tremblement diminue pendant 40 minutes et si l'on donne 12,5 mg/kg de L-DOPA avec 20 mg/kg de gallate de butyle, le tremblement cesse pendant 40 à 60 minutes.
- 15 Chez un second singe, alors qu'une dose de 15 mg/kg de L-DOPA reste sans effet et qu'une dose de 25 mg/kg fait cesser le tremblement pendant 30 minutes et le diminue pendant 45 minutes, quand on administre 15 mg/kg de gallate de butyle, on obtient pratiquement la même action avec seulement 15 mg/kg de L-DOPA
- 20 qu'avec 25 mg/kg de L-DOPA seule, à savoir un tremblement réduit pendant 40 minutes et une cessation du tremblement pendant 20 à 30 minutes.

- L'association de L-DOPA avec l'acide gallique ou avec un sel ou un ester de cet acide peut être donnée par
- 25 la voie parentérale ou par la voie orale sous l'une quelconque des formes pharmaceutiques habituelles, qui comprennent par exemple des formes de dosage unitaire pour la voie orale, solides ou liquides, telles que comprimées, capsules, poudres, suspensions, solutions, sirops etc... y compris des préparations
  - 30 à libération prolongée, et des formes liquides injectables telles que solutions et suspensions stériles. On entend ici par forme de dosage, des unités séparées à administrer une ou plusieurs fois, chacune contenant une quantité déterminée des matières actives avec le diluant ou véhicule nécessaire.
  - 35 La quantité de matière active est celle qui est déterminée pour produire l'effet thérapeutique voulu à la suite de l'administration d'une ou de plusieurs unités.

- On prépare les poudres en broyant la composition assez finement et en la mélangeant avec un véhicule diluant
- 40 pour usages pharmaceutiques également broyé, par exemple un

glucide comestible tel que l'amidon, et on peut ajouter aussi des édulcorants et agents aromatisants, des agents de conservation, des dispersants et des colorants.

On prépare des capsules en remplissant des capsules  
5 de gélatine avec un mélange pulvérulent tel que ci-dessus, auquel on peut avoir ajouté un lubrifiant, par exemple du talc ou du stéarate de magnésium ou de calcium, une matière telle que de la silice colloïdale pour que la poudre glisse mieux, un agent de désagrégation ou de solubilisation destiné  
10 à faciliter la libération du médicament lorsque la capsule est ingérée.

On prépare des comprimés avec un mélange en poudre que l'on granule et auquel on ajoute un lubrifiant et un agent de désagrégation. On prépare le mélange pulvérulent  
15 en mélangeant la composition convenablement broyée avec un diluant tel que de l'amidon, du saccharose, du kaolin, du phosphate dicalcique ou autre, mélange que l'on peut ensuite granuler en l'humectant avec un liant, par exemple un sirop, une pâte d'amidon, un mucilage de gomme arabique  
20 ou une solution d'une matière cellulosique ou d'une autre matière polymère et en le faisant passer par pression à travers un tamis. Au lieu de granuler le mélange pulvérulent, on peut le faire passer sur la machine à comprimés puis briser en granules les petits blocs imparfaitement formés. Les  
25 granules peuvent être lubrifiés avec de l'acide stéarique ou un sel de cet acide, du talc ou une huile minérale, pour éviter l'adhérence sur les matrices à comprimés, le mélange lubrifié étant ensuite transformé en comprimés. On peut aussi mélanger le médicament avec un véhicule inerte qui glisse bien  
30 et transformer directement le mélange en comprimés, sans avoir effectué une granulation ou une autre opération préalable. On peut ensuite recouvrir les comprimés d'un enrobage protecteur de gomme-laque, de sucre ou d'une matière polymère ou d'un enrobage lisse de cire, enrobage auquel on peut ajouter  
35 des matières colorantes pour distinguer des dosages différents.

On peut préparer des liquides pour l'administration par la voie orale, par exemple des sirops et des élixirs, sous une forme permettant des dosages unitaires, de manière qu'une quantité donnée du liquide, par exemple une cuillerée à café,  
40 contienne une quantité déterminée de la combinaison. On peut

préparer des sirops en dissolvant la combinaison dans une solution aqueuse de saccharose aromatisée, et des élixirs avec un véhicule alcoolique non-toxique. On peut aussi préparer des suspensions en dispersant le médicament dans un  
5 véhicule non-toxique dans lequel il est insoluble.

Pour l'administration par la voie parentérale, on peut préparer des formes liquides qui permettent un dosage unitaire en dissolvant ou en mettant en suspension une quantité déterminée de l'association dans un véhicule liquide  
10 non-toxique pour injections, par exemple un milieu aqueux ou oléagineux. On peut aussi mettre une quantité donnée de l'association dans un récipient que l'on stérilise et que l'on scelle, en fournissant en même temps un autre récipient contenant le véhicule destiné à être mélangé avant l'administration.

15 La quantité du médicament à administrer pour élever le taux de dopamine cérébral doit dans tous les cas être adaptée à l'animal à traiter, à son âge, à son poids et à son état, ainsi qu'au degré de réaction souhaité. Ainsi, on observe une réaction anti-parkinsonienne pour des médicaments  
20 qui contiennent de 5 à 50 mg/kg environ de L-DOPA et de 50 à 1000 mg/kg environ d'un gallate d'alkyle, d'acide gallique ou d'un sel de l'acide gallique mais la dose effectivement administrée doit être déterminée avec soin en fonction du sujet particulier, d'après les principes bien établis de la pharmacologie.  
25 Un médicament particulièrement favorable contiendra de 1 à 20 fois plus environ d'acide gallique ou d'un sel ou d'un ester de cet acide, que de L-DOPA, de préférence de 5 à 20 fois plus environ.

La méthode de potentialisation de la propriété  
30 anti-parkinsonienne de la L-DOPA consiste en une administration interne de L-DOPA associée avec de 1 à 20 fois sa quantité d'acide gallique ou bien d'un sel ou d'un ester de cet acide, en doses unitaires, c'est-à-dire en unités séparées appropriées pour les homéothermes, qui contiennent chacune une quantité  
35 déterminée de matière active calculée pour produire l'effet thérapeutique voulu et associée avec un diluant ou véhicule approprié pour les usages pharmaceutiques.

La synthèse des esters de l'acide gallique a été décrite dans la littérature par plusieurs auteurs, par exemple

par W. Will, Ber 21, 2022 (1888) ; H. Meyer, Monatshefte 19, 594 ; dans le brevet néerlandais 66 611; par A. Russell et W.G. Tebbeus, J.A.C.S. 64, 2274-6 (1942) et par W.G. Christiansen, J.A.C.S. 48, 1361 (1926) . Tous les esters de l'acide gallique qui sont utilisés selon la présente invention peuvent être préparés par les procédés décrits ou par des procédés analogues.

Les exemples suivants, qui ne limitent nullement la portée de cette invention, ne sont donnés que pour décrire celle-ci plus, en détail.

EXEMPLE 1 :

<u>Matières</u>	<u>Quantité/capsule</u>
L-DOPA	100 mg
15 Gallate de butyle	200 mg
Amidon de maïs	500 mg.

Ces matières sont mélangées et le mélange est introduit dans une capsule de gélatine dure N°1 en deux parties.

20 EXEMPLE 2 :

<u>Matières</u>	<u>Quantité/comprimé</u>
L-DOPA	100 mg
Gallate de butyle	300 mg
Amidon de maïs du codex	150 mg
25 Lactose	200 mg
Cab-O-Sil M 5	4 mg
Gélatine du codex	5 mg
Stéarate de magnésium du codex	1 mg.

La L-DOPA, le gallate de butyle, l'amidon de maïs et le lactose sont intimement mélangés et granulés avec une solution aqueuse à 10 % de la gélatine puis le granulé humide est séché, tamisé et mélangé avec le Cab-O-Sil et le stéarate de magnésium. Le mélange est pressé en comprimés pour l'administration par la voie orale, qui contiennent chacun 100 mg de L-DOPA et 300 mg de gallate de butyle. Les comprimés peuvent être entaillés pour permettre l'administration de doses fractionnaires.

## EXEMPLE 3 :

	<u>Matières</u>	<u>Quantité/comprimé</u>
	L-DOPA	50 mg
	Gallate de propyle	300 mg
5	Amidon de maïs du codex	200 mg
	Lactose	200 mg
	Cab-O-Sil M 5	4 mg
	Gélatine du codex	5 mg
10	Stéarate de magnésium du codex	1 mg.

Ces matières sont intimement mélangées et le mélange est pressé en comprimés pour l'administration par la voie orale, qui contiennent chacun 50 mg de L-DOPA et 300 mg de gallate de propyle. Les comprimés peuvent être munis d'une entaille pour permettre l'administration de doses fractionnaires.

## 15 EXEMPLE 4 :

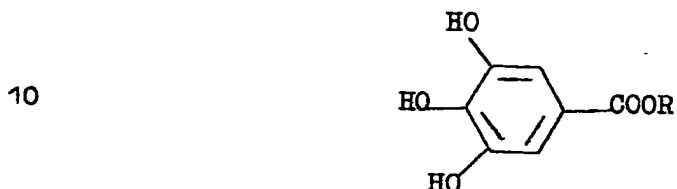
	<u>Matières</u>	<u>Quantité/comprimé</u>
	L-DOPA	100 mg
	Gallate de pentyle	250 mg
20	Lactose	100 mg
	Amidon de maïs	100 mg
	Amidon soluble	15 mg
	Stéarate de magnésium	5 mg.

Les quatre premières matières sont intimement 25 mélangées et le mélange est granulé avec une solution de l'amidon soluble puis le granulé est séché, mélangé avec le stéarate de magnésium et le mélange est pressé en noyaux de comprimés, qui sont enrobés de sucre.



## R E V E N D I C A T I O N S

1.- Médicament utilisable notamment pour le traitement de la maladie de Parkinson, caractérisé par le fait qu'il comprend une quantité de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine (L-DOPA) associée avec un gallate d'alkyle ou avec de l'acide gallique de formule



(dans laquelle le symbole R représente l'hydrogène ou un radical alkylique pouvant avoir de 1 à 9 atomes de carbone) ou bien, avec un sel non-toxique de l'acide gallique, utilisable en pharmacie, avec un diluant ou véhicule pour usages pharmaceutiques.

2.- Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient de 1 à 20 parties en poids du gallate d'alkyle, d'acide gallique ou du sel de l'acide gallique, par partie de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine.

3.- Médicament selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'il contient de 5 à 20 parties en poids du gallate d'alkyle, d'acide gallique ou du sel de l'acide gallique, par partie de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine.

4.- Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que le gallate d'alkyle est le gallate de butyle.

5.- Médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'il est présenté sous forme de doses unitaires pour l'administration interne.

6.- Médicament sous forme de doses unitaires pour l'administration interne, caractérisé par le fait qu'il comprend une quantité de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine associée avec de l'acide gallique, un sel de l'acide gallique ou un gallate d'alkyle dont le radical alkylique peut avoir

jusqu'à 9 atomes de carbones.

7.- Médicament selon la revendication 6, caractérisé par le fait qu'il contient de 1 à 20 parties en poids d'acide gallique, du sel de l'acide gallique ou du 5 gallate d'alkyle, par partie de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine.

8.- Médicament selon la revendication 7, caractérisé par le fait qu'il contient de 5 à 20 parties en poids d'acide gallique, du sel de l'acide gallique ou du 10 gallate d'alkyle par partie de 3-(3,4-dihydroxy-phényl)-L-alanine.